UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1948-1949 — N° 71

LES STOMATITES DUES A LA STREPTOMYCOTHÉRAPIE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 8 Avril 1949

PAR

Claude CAZAURAN

Né à SAINT-JEAN-DE-LUZ (Basses-Pyrénées), le 4 Octobre 1921.

Examinateurs de la Thèse

MM. DUBECQ, professeur..... *Président.*
DUFOUR, professeur.....
MARONNEAUD, profr agrégé *Juges.*
L'ÉPÉE, professeur agrégé....

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21, 23, rue Teulère

1949

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536518_0092

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1948-1949 — N° 71

LES STOMATITES
DUES A LA STREPTOMYCOTHÉRAPIE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 8 Avril 1949

PAR

par Claude CAZAURAN

Né à SAINT-JEAN-DE-LUZ (Basses-Pyrénées), le 4 Octobre 1921.

Examinateurs de la Thèse

MM. DUBECQ, professeur..... *Président.*
DUFOUR, professeur .....
MARONNEAUD, prof[r] agrégé *Juges.*
L'ÉPÉE, professeur agrégé....

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21, 23, rue Teulère

1949

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen ..... N.
Assesseur ..... M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, H. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT, CHARRIER.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.	Zoologie et parasitologie	SIGALAS.
id.	CREYX.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale et gynécologique	MASSE.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clinique des maladies infectieuses	DAMADE.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY	Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Hygiène et clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE.	Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL.	Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET.
Chimie	CHELLE.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Matière médicale	GOLSE.	Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU.
Pharmacie	VITTE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Physiologie	FABRE.	Botanique et Cryptogamie	GIRARD.
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.		

Professeurs sans chaire :

M. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie). - MESNARD (Pharmacie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	N.	Obstétrique	N.
Histologie	N.	id.	MAHON.
Physiologie	N.	Ophtalmologie	BESSIÈRE.
Médecine générale	BROUSTET.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	SARIC.	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
id.	DUBARRY.	Histologie	MAYER.
id	J.-F. TRAISSAC.	Chimie biologique	TAYEAU.
id.	BERGOUIGNAN.	Physique médicale	N.
id.	N.	Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	N.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.	Histoire naturelle médicale et parasitologie	N.
Chirurgie générale	N.	Méd. légale et méd. du travail	L'ÉPÉE.
id.	CHAVANNAZ.	Électroradiologie	LACHAPÈLE.
id.	MAGENDIE.	Odonto-stomatologie	MARONNEAUD.
id.	POUYANNE.		
id	LAUMONIER.		

Maître de Conférences, Physique pharmaceutique ..... BLANQUET.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	N.	Chimie minérale	N.
Accouchements	PERY.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Puériculture	VERGER.	Bactériologie	MOUREAU.
Urologie	N.	Physiologie	Mlle ROUGIER.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Chimie biologique	N.
Ophtalmologie	N.	Parasitologie, biologie appliquée	PAUTRIZEL.
Anatomie	RIGAUD.	Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MÈRE

Bien faible témoignage de ma reconnaissance infinie.

A MON PÈRE

Je dédie ce modeste travail. Avec mes sentiments de grande affection et de gratitude pour sa bonté et les excellents conseils qu'il m'a toujours prodigués.

A MA FEMME

Qui fut le soutien affectueux de mes dernières années d'études.

A MON FILS

Dont la naissance égaya les tout derniers jours de ma vie d'étudiant.

A MON FRÈRE ET A MA SŒUR

Bien affectueusement.

A MES BEAUX-PARENTS

Avec toute mon affection.

A TOUS LES MIENS

A MES CAMARADES D'ÉTUDES

A MES AMIS

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ

ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A Monsieur le Docteur J. DAWSON BUCKLEY

En remerciement pour la volumineuse documentation étrangère qu'il nous a si aimablement communiquée.

A Monsieur le Professeur agrégé LE COULANT

Médecin dermato-vénéréologiste des Hôpitaux

Nous vous remercions de l'aide précieuse que vous nous avez apportée.

AUX MEMBRES DE MON JURY :

Monsieur le Professeur agrégé L'ÉPÉE

Agrégé de Médecine légale et de Médecine du travail

Nous vous remercions de nous avoir confié le sujet de cette thèse et de nous avoir aidé de vos conseils.

Monsieur le Professeur agrégé MARONNEAUD

Agrégé d'Odonto-Stomatologie

Croix de guerre

En témoignage de reconnaissance pour les conseils judicieux que vous nous avez toujours prodigués.

Monsieur le Professeur R. DUFOUR

Chef des Travaux anatomiques

Chirurgien des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'honneur

Croix de guerre

Officier d'Académie

Avec notre profonde gratitude pour votre bienveillance.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur DUBECQ

Professeur de Clinique odonto-stomatologique

Docteur ès Sciences

Officier de l'Instruction publique

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre thèse.

Permettez-nous de vous exprimer toute notre reconnaissance pour ce que vous nous avez appris et pour le bienveillant accueil que vous nous avez toujours réservé.

INTRODUCTION

Au terme de nos études médicales et stomatologiques, cette question des stomatites dues à la streptomycothérapie nous a semblé digne d'intérêt.

Les stomatites médicamenteuses se sont multipliées avec la diffusion de la chimiothérapie : mercurielle, bismuthique, aurique, arsenicale, etc...

A l'étude de ces stomatites, maintenant bien connues, nous pouvons ajouter une nouvelle page.

Il nous a paru bon de signaler ces accidents qui revêtent une importance certaine, par le fait même que leur intensité nécessite l'arrêt impératif de la streptomycothérapie.

Notre intention n'est pas, dans ce très modeste travail, d'adopter ou plutôt de faire adopter un point de vue définitif, indiscutable, au sujet de ces stomatites. Nous nous contenterons donc de faire un exposé de diverses observations et d'essayer d'en tirer une classification clinique.

Après un court historique, nous présenterons une étude clinique basée sur sept observations que nous avons recueillies et qui seront étayées par trois observations américaines.

Nous présenterons ensuite un chapitre d'étiologie, puis d'anatomo-pathologie.

Enfin, pour terminer, nous ferons allusion à quelques théories pathogéniques sans malheureusement pouvoir

affirmer de façon catégorique quelle est la cause exacte de ces accidents.

Nous devons, à la fin de cette introduction, remercier MM. les Professeurs DAMADE et PIÉCHAUD qui nous ont autorisé à étudier des malades de leurs services.

HISTORIQUE

Nous ne pouvons faire l'historique des accidents buccaux dus à la streptomycothérapie, sans rappeler brièvement la découverte de ce produit, son utilisation et les phénomènes d'intolérance dont il est la cause.

La streptomycine, l'un des derniers nés parmi les antibiotiques d'origine mycélienne, a été découverte par WAKSMANN et ses collaborateurs. A la suite des premières recherches, datant de 1941-1942, WAKSMANN, WOODRUF et HORNING découvrirent la streptothrycine. Ce produit, d'une action indiscutable, offrait la possibilité d'accidents dus à son accumulation dans l'organisme. Aussi WAKSMANN poursuivit ses recherches et isola, en septembre 1943, à partir de l'*actinomyces griseus*, un nouvel antibiotique : la streptomycine, ainsi appelée en raison du nom de streptomyces proposé par WAKSMANN pour désigner le groupe des actinomyces aérobies.

Avant de parler des accidents et incidents provoqués par la streptomycothérapie, nous nous devons de signaler brièvement les résultats heureux de ce produit.

Certaines affections constituent des indications majeures du traitement par la streptomycine. Tel est le cas des infections à bacilles de Pfeiffer, à colibacilles, à bacilles de Friedlander, à proteus, à bacilles pyocyaniques. La streptomycine est le produit le plus efficace contre la tularémie. Dans le traitement de l'endocardite d'Osler, la streptomycine trouve son indication dans les formes relevant de

germes pénicillo-résistants ou Gram négatifs. La streptomycine est aussi très active, vis-à-vis des diverses dysenteries, surtout à bacilles de Shiga.

C'est évidemment le traitement de la tuberculose par la streptomycine qui a suscité le plus de recherches. Nous nous contenterons de signaler l'utilisation de la streptomycine, avec des résultats plus ou moins favorables, dans les méningites tuberculeuses, les tuberculoses miliaires du poumon, la tuberculose pulmonaire commune, les tuberculoses pharyngées et laryngées, la tuberculose des muqueuses gingivo-jugales et linguales, les fistules tuberculeuses, la tuberculose uro-génitale, les tuberculoses osseuses et ostéo-articulaires. Enfin, la streptomycine est un excellent adjuvant de la chirurgie pulmonaire.

Nous n'insistons pas trop sur les indications thérapeutiques de la streptomycine, car tel n'est pas le but de notre travail.

Si la streptomycine a indiscutablement enrichi notre arsenal thérapeutique, nous devons malheureusement déplorer des phénomènes d'intolérance dus à l'utilisation de ce produit.

Comme pour la pénicilline, on observe des accidents dus à la streptomycine elle-même et des incidents liés aux impuretés du produit. Les uns et les autres sont plus fréquents qu'avec la pénicilline et ce, d'autant plus que la dose quotidienne est plus forte.

La douleur provoquée par l'injection n'est pas, à proprement parler, un sérieux inconvénient.

Les accidents cutanés consistent en érythèmes, en urticaires ou en éruptions morbilloformes, le plus souvent accompagnés de fièvre. Tous ces accidents peuvent apparaître plusieurs jours après le début du traitement.

Des signes de souffrance rénale peuvent aussi se manifester. Ces atteintes rénales sont caractérisées par de l'albuminurie, de la cylindrurie, de l'hématurie et de l'azotémie occasionnelle. L'arrêt du traitement met d'ailleurs fin à ces incidents. Mais si les reins sont normaux, ces effets de

la streptomycine ne seront pas considérés comme une cause d'arrêt du traitement.

Très particuliers sont les troubles neurologiques avec atteinte élective de la VIII[e] paire crânienne. Ces accidents sont surtout le fait de traitements prolongés. Ils débutent sous forme de bourdonnements d'oreilles, de vertiges avec nausées, accompagnés d'une hypoexcitabilité des fonctions vestibulaires. Ces phénomènes cessent en général quelque temps après l'interruption du traitement. Toutefois, certains malades présentent des vertiges un mois et même plus après l'arrêt du traitement.

Quant à la possibilité de diplopie, de surdité, elle a été surtout notée au cours des traitements de méningites tuberculeuses, et il est vraisemblable qu'elle relève de l'affection elle-même, plutôt que de son traitement.

Après ces quelques généralités, faisons maintenant l'historique de la question qui nous intéresse.

Au mois de juillet 1948, MM. Le Coulant, L'Epée et Texier, de Bordeaux, observèrent pour la première fois un cas de stomatite due à la streptomycothérapie. Cette stomatite était d'ailleurs compliquée d'une éruption du visage. Le 4 novembre 1948, ils présentèrent trois nouveaux cas de stomatites dues à la streptomycine, à la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie.

Le 9 novembre 1948, M. Lambert, de Paris, signalait la découverte faite par lui, « de lésions buccales au cours du traitement par la streptomycine ». Il relate la fréquence chez les enfants d'altérations des muqueuses jugales et labiales, ainsi que de la langue, à type lichénoïde ou leucoplasique et, plus rarement, à type érosif. Pour terminer, cet auteur fait un rapprochement entre ces stomatites et les stomatites auriques.

De leur côté, deux auteurs américains, H. Beham et H. Perr, de New-York, ont communiqué à l'American Medical Association, en octobre 1948, trois cas de stomatites dues à la streptomycine. Ces trois stomatites étaient érosives et membraneuses. Nous publierons d'ailleurs par la suite ces trois observations.

Après la relation de ces faits, il est indiscutable que des examens endo-buccaux, pratiqués systématiquement chez des malades traités par la streptomycine, permettront de découvrir de nouveaux cas de stomatites.

OBSERVATIONS

Observation I

(MM. Le Coulant, L'Epée et Texier.
Travail de la Clinique de Dermatologie de M. le Professeur Joulia.)

Cau... (Amélie), 24 ans, qui nous est adressée par le Docteur Dulong de Rosnay, est traitée dans le service du Professeur Damade pour typho-bacillose, par la streptomycine, du 22 avril au 24 juillet 1948 : dose quotidienne 2 gr., dose totale : 184 gr.

Vers le 15 juin, elle présente au visage des lésions caractérisées par de la rougeur, du gonflement, de la desquamation et du prurit. Environ une semaine plus tard, il apparaît des lésions buccales débutant par le milieu de la langue. A peu près à la même époque, une éruption comparable à celle du visage, mais moins intense, se constitue sur le dos des doigts, vers leur extrémité. Au début de juillet, le tableau clinique est dominé par une stomatite intense et diffuse : la langue et les joues présentent une surface laiteuse, parsemée de vastes érosions. Les lévres ont un aspect identique sur leur versant muqueux, alors qu'elles sont squameuses et croûteuses sur leur versant cutané. Le palais, les piliers, la luette, sont érodés en certains points, d'aspect blanchâtre en d'autres, tandis que le fond du pharynx est entièrement tapissé par un enduit épais de couleur grisâtre. Les douleurs sont telles que la mastication et la déglutition sont gênées.

La streptomycothérapie est continuée. Mais la stomatite s'intensifie à un point tel que l'alimentation devient impossible et qu'on doit interrompre le traitement le 24 juillet. La formule sanguine de la malade montrait seulement 2 % d'éosinophiles le 22 avril et le 22 juillet, lors des accidents buccaux, elle en révélait 8 %.

Deux ou trois jours après l'arrêt du traitement, les lésions commencent à régresser. Au bout d'une quinzaine de jours, les érosions ont pratiquement disparu.

Au début de septembre, il existe :

— D'une part, un état atrophique dépapillé, rouge, brillant, lisse, de la partie médiane de la langue, alors que le reste de la muqueuse buccale a un aspect normal.

— D'autre part, une pigmentation du visage intéressant le front, les joues, les pommettes. En plus de cette pigmentation vraie, il existe un érythème réticulé, une hyperkératose ponctuée, très marquée, de siège folliculaire et un léger état d'atrophie cicatricielle, le tout rappelant les lucites érythémateuses et kératosiques, décrites par GOUGEROT. Mêmes lésions des lobules des oreilles. Mêmes lésions du dos des doigts.

Le 15 novembre, les lésions ont encore régressé :

— A la langue, l'aspect atrophique persiste, inchangé.

— Au visage et aux doigts, l'érythème et l'hyperkératose ponctuée ont complètement disparu. Il ne subsiste plus qu'un aspect discrètement cicatriciel, avec pigmentation ponctuée et réticulée, d'ailleurs en voie de disparition.

Ainsi donc, chez cette malade, la streptomycine à provoqué des lésions cutanées rappelant le lupus érythémateux et une stomatite laiteuse et érosive.

On peut regretter qu'il n'ait été pratiqué ni biopsie de la muqueuse buccale, ni biopsie cutanée du visage, mais ce cas fut le premier observé par les auteurs bordelais qui n'avaient pas encore leur attention attirée vers l'étude de ce problème.

OBSERVATION II

(MM. Le Coulant, L'Epée, Texier. Observation communiquée à la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie. Séance du 4 novembre 1948.)

Deb... (Louis), 31 ans. Est hospitalisé dans le service du Professeur DAMADE pour une tuberculose rénale gauche, avec présence de bacilles de Koch dans les urines.

Du 28 mai au 10 août 1948, il reçoit 100 gr. de streptomycine, associée à l'huile de chaulmoogra. Dès la fin du mois de juillet, apparaissent dés lésions buccales.

A l'examen, pratiqué le 10 août 1948 sur la demande du Docteur Dulong de Rosnay, nous observons une stomatite diffuse intéressant les joues, la langue et les lèvres, avec une muqueuse légèrement œdémateuse, d'aspect laiteux et présentant de vastes surfaces érosives, très douloureuses, au point que le malade ne peut presque plus s'alimenter.

Le 10 août 1948, on cesse donc la streptomycine, tout en continuant l'huile de chaulmoogra.

Un nouvel examen, le 19 août 1948, nous montre une stomatite en pleine régression : les douleurs ont pratiquement disparu, les érosions sont presque inexistantes, la muqueuse jugale présente seulement un réseau blanc bleuté, la langue et les lèvres ont un simple aspect opalin. Une biopsie pratiquée à ce moment, montre des lésions typiques de lichen plan. (*Cf.* chap. d'anatomie pathologique).

Ce malade quitte l'hôpital le 30 août 1948.

Mais, au début du mois de février 1949, il présente des douleurs rénales droites. Une première analyse d'urines faite dans un laboratoire de la ville note la présence de quelques B. K. Sur les conseils de son médecin, il entre à nouveau dans le service du Professeur Damade, Une analyse d'urines, pratiquée à l'hôpital, donne un résultat négatif.

Malgré tout, un traitement par la streptomycine est décidé. Le 17 au soir, on lui administre 1 gr. de streptomycine. Une demi-heure après l'injection, le malade ressent des bouffées de chaleur, des vertiges et des picotements désagréables dans la bouche. Quelques instants après, on relève un érythème assez prononcé de la muqueuse buccale. Le 18, on lui fait à nouveau 1 gr. de streptomycine. Les accidents buccaux s'accentuant, on essaye de pratiquer un traitement désensibilisant par injections hypodermiques de 1/4 ou 1/2 cc. de streptomycine. Mais les accidents buccaux ne cessent de s'aggraver, aussi le traitement est interrompu le 20 février.

A l'examen buccal que nous avons personnellement pratiqué ce jour-là, nous observons un érythème buccal généralisé avec œdème de la langue, de la région jugale et des lèvres. Les dents laissent leur empreinte sur les bords de la langue. Le malade présente, aux commissures labiales droite et gauche, un éventail d'érosion

rappelant la perlèche. En outre, un peu en arrière de la commissure labiale gauche, nous pouvons distinguer deux taches opalines nettement séparées, rondes et du diamètre d'une lentille.

Cinq jours après l'arrêt du traitement, les accidents ont déjà nettement régressé.

Le 27 mai 1948, ainsi que le 18 février 1949, le malade présentait 2 % d'éosinophiles, alors que le 5 août 1948, période des accidents buccaux, il en présentait 8 %.

Observation III

(MM. Le Coulant, L'Epée, Texier. Observation communiquée à la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie. Séance du 4 novembre 1948.)

Bar... (Rachel), 21 ans. Est hospitalisée dans le service du Professeur Damade pour tuberculose rénale droite, avec présence de B. K. dans les urines.

Depuis le 22 avril 1948, elle est traitée par la streptomycine, dont elle a reçu un total de 130 gr., lorsqu'elle nous est adressée, le 12 août 1948, par le Docteur Dulong de Rosnay pour des lésions de la muqueuse buccale, remarquées par hasard, depuis une dizaine de jours. Il n'y a en effet aucune manifestation fonctionnelle, mise à part une légère sensation de rugosité.

L'examen nous révèle des lésions blanchâtres des muqueuses linguales et jugales :

— Sur les joues, les lésions siègent au niveau de l'interligne dentaire, à gauche depuis la commissure labiale jusqu'aux dernières molaires ; à droite, sur la moitié antérieure de la joue seulement. A gauche, ce sont des taches opalines nettement limitées, au nombre de trois : deux en arrière, une en avant. Les deux taches postérieures sont ovalaires dans le sens antéro-postérieur et marginées, leur bordure étant très nettement plus blanche que leur centre. La tache antérieure, de forme irrégulière, est de teinte uniforme. A droite, sur les taches d'un blanc bleuté, nous notons quelques papulettes de la dimension d'une pointe d'épingle, très légèrement saillantes et d'un blanc éclatant.

Photo I — Observation III

Photo II — Observation III

— Sur la langue, il existe des lésions blanchâtres, lenticulaires, multiples, à peine visibles.

Le reste de la muqueuse buccale est normal.

Les autres muqueuses et la peau sont indemnes.

Une biopsie, malheureusement imparfaite, ne permet pas de conclure à la certitude, mais seulement à la probabilité d'un lichen plan.

Une semaine plus tard, le 19 août 1948, la streptomycothérapie étant continuée, l'affection évolue : les lésions se précisent, plus laiteuses ; les points blancs sont plus nets et se multiplient ; les taches primitivement distinctes sont maintenant « en contact » ; enfin, une érosion lenticulaire est apparue au centre de la tache gauche antérieure, réalisant ainsi après la période initiale de simple stomatite opaline, un début de lichen plan érosif.

Avant ces accidents buccaux, la malade avait déjà présenté des phénomènes d'intolérance à la streptomycine. Le 28 avril, après 8 gr. de streptomycine, se déclarait une éruption généralisée rubéoliforme, non prurigineuse, accompagnée d'une poussée de fièvre à 39°5. Par la suite, le 15 mai, la malade est sujette à des vertiges et des vomissements. Le 17 mai, on donne du Phenergan à la malade et on voit disparaître ces accidents, deux jours après. Le 20 mai, on supprime le Phenergan, tout en continuant la streptomycine. Le 21, les vertiges et les vomissements réapparaissent. Le 28, on donne à nouveau du Phenergan à la malade et le 3 juin la malade ne vomit plus et n'a presque plus de vertiges.

Tous ces accidents ont donc précédé l'apparition de la stomatite.

Observation IV

(MM. Le Coulant, L'Epée, Texier. Observation communiquée à la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie, séance du 4 novembre 1948.)

Aub... (Lucienne), 44 ans, est hospitalisée dans le service du Professeur Piéchaud, pour une tuberculose bronchique vraisemblablement streptomyco-résistante, car malgré l'administration de 350 gr. de streptomycine depuis six mois, l'affection continue à évoluer. Présence constante de B. K. dans l'expectoration.

Depuis deux mois environ, sont apparues des lésions buccales qui n'entraînent actuellement qu'une légère sensation de brûlure lors de la prise de certains aliments (mets épicés, vinaigre, melons, etc...).

A l'examen pratiqué le 18 septembre 1948, à la demande du Docteur FRÉOUR, nous notons des lésions de la langue et des joues.

— Sur le dos de la langue, de chaque côté d'une bande médiane d'aspect normal, il existe deux bandes latérales, lactescentes, parsemées de petites érosions ; ces trois bandes étant d'égale largeur. Sur les bords de la langue, on peut noter les mêmes lésions laiteuses et érosives. La face inférieure de la langue est indemne.

— Sur la face interne des joues, il existe des lésions identiques, plus particulièrement érosives en leur centre, mesurant verticalement 1 cm. 1/2 environ et s'étendant horizontalement au niveau de l'interligne dentaire, depuis la région rétro-commissurale jusqu'à la région molaire postérieure.

Rien sur le reste de la muqueuse buccale. En somme, les lésions, tant sur la langue que sur les joues, n'intéressent que les parties des muqueuses qui sont le plus exposées aux traumatismes dentaires. La denture est d'ailleurs excellente.

L'examen anatomo-pathologique nous montre un lichen plan vrai. (*Cf.* chapitre d'anatomie pathologique.)

Le traitement par la streptomycine est interrompue le 18 septembre. Trois ou quatre jours plus tard, les lésions commencent déjà à régresser d'une façon évidente. Cependant, trois semaines plus tard, le 9 octobre 1948, les muqueuses jugales ont encore un aspect opalin au niveau de la partie moyenne de l'interligne dentaire. Quant à la langue, sa partie médiane est intacte, alors que ses parties latérales sont nettement atrophiques, dépapillées, rosées, lisses et brillantes, avec quelques traînées blanchâtres et sur le bord droit, une érosion lenticulaire, un peu douloureuse, d'ailleurs en voie de cicatrisation.

Comme dans l'observation précédente, cette malade a présenté des phénomènes d'intolérance à la streptomycine, avant d'avoir une stomatite.

A partir du 10 mars 1948, elle a commencé à vomir, et le 13 mars est apparue une éruption rubéoliforme, localisée à la paume des mains et sur la poitrine. On lui donne deux comprimés par jour de

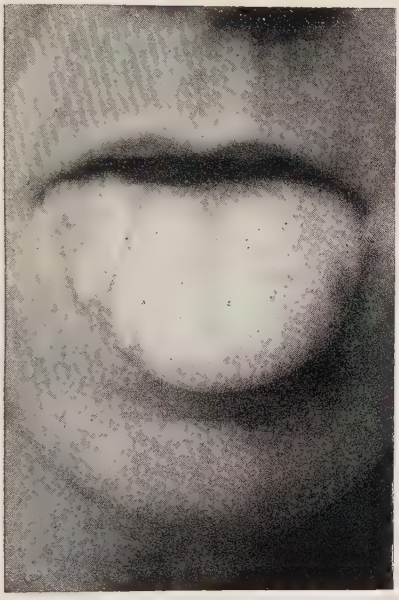

Photo III — Observation IV

Photographie prise le 26 mars 1949 (2 mois après l'arrêt de la reprise du traitement par la streptomycine).

On remarque sur le bord droit de la langue la persistance d'une bande atrophique. Une même bande atrophique, quoique moins visible, existe sur le bord gauche de la langue.

La bande centrale est indemne.

Phenergan, pendant trois jours, et alors on voit ces accidents disparaître.

Le 4 janvier 1949, cette malade est transéatée dans le service du Professeur DAMADE pour y subir un traitement par l'acide para-amino-salicylique.

Malgré les accidents antérieurs, le traitement par la streptomycine est repris le 16 janvier. On décide d'en administrer à la malade 2 gr. par jour, en deux injections. Deux heures après la première injection, la malade a ressenti quelques picotements dans la bouche. Le 17 janvier, la muqueuse buccale est érythémateuse et légèrement œdématiée dans sa totalité. Cette stomatite érythémateuse évolue rapidement pour devenir, en définitive, laiteuse et érosive. Ces érosions présentent la même topographie que celles déjà observées le 18 septembre 1948 :

— Régions jugales droite et gauche : présentent une ulcération horizontale, s'étendant de la région rétro-commissurale à la région molaire postérieure, et faisant face à l'interligne dentaire ;

— La langue : est nettement divisée en trois bandes distinctes comme la première fois. Deux bandes latérales sont blanchâtres et parsemées d'érosions ; la bande centrale, elle, est indemne de toute atteinte.

Devant l'importance de ces lésions douloureuses et gênant l'alimentation, le traitement est interrompu au bout de sept jours, alors que la malade avait reçu 14 gr. de streptomycine. A la suite de l'arrêt du traitement, les lésions ont régressé graduellement.

Deux mois après, un examen endo-buccal montre une muqueuse présentant un léger aspect cicatriciel. Mais la langue présente encore trois bandes caractéristiques. Les deux bandes externes sont atrophiées et dépapillées, alors que la bande centrale est normale, quoique un peu saburrale.

OBSERVATION V

Lar... (Adrien), 50 ans, jardinier, est hospitalisé le 16 septembre 1948, dans le service du Professeur DAMADE pour bacillose rénale.

Le malade reçoit 2 gr. de streptomycine par jour jusqu'au 30 novembre.

Le 15 novembre, le malade a ressenti des picotements dans la bouche et ces picotements étaient accentués par l'ingestion de fruits

acidulés (oranges) et par la mastication en général. Les jours suivants s'installe une stomatite érythémateuse avec œdème de la langue et de la région jugale. Les dents mordent la langue qui déborde légèrement sur l'arcade dentaire et provoquent de petites érosions des bords lingaux. Le malade présente par la suite une érosion à chaque commissure labiale. Dans la région jugale droite, un peu en arrière de la commissure labiale, apparaît alors une ulcération ovalaire. De même, dans la région jugale gauche, apparaît une ulcération arrondie, située en regard des prémolaires supérieures. La denture du malade est en parfait état.

Le malade présente en même temps une poussée urticarienne ainsi que des vertiges.

A l'examen que nous avons pratiqué le 4 décembre, c'est-à-dire quatre jours après l'arrêt du traitement, la langue du malade d'un rouge vif est encore légèrement œdématiée. Les ulcérations linguales tendent à régresser.

L'ulcération jugale droite existe toujours, entourée d'une auréole inflammatoire.

L'ulcération jugale gauche, elle, a nettement diminué.

Les érosions des commissures labiales ont à peu près disparu.

Observation VI

L... (Renée), est entrée dans le service du Professeur Damade pour bacillose pulmonaire et laryngite tuberculeuse.

La malade est traitée à la streptomycine depuis le 15 juillet, date de son arrivée dans le service, en raison de 2 gr. par jour.

Le début de la stomatite remonte aux premiers jours du mois de novembre. A cette date, il a été administré à la malade 240 gr. de streptomycine. Ce traitement est prolongé jusqu'au 27 décembre 1948. Au total, la malade a reçu 320 gr. de steptomycine.

A l'examen endo-buccal, pratiqué à cette date, on peut noter des lésions localisées à la face interne des joues, vaguement symétriques, s'étendant de la commissure labiale en avant jusqu'au niveau des dernières molaires en arrière, en suivant l'articulé dentaire, formant une bande irrégulière de 2 cm. de haut (s'arrêtant à la hauteur des dents lorsque la bouche est ouverte).

La muqueuse présente un aspect nettement inflammatoire, œdématié, avec un fond de coloration rouge. Elle est recouverte par endroits de placards opalins, irréguliers, d'aspect légèrement plissé, mal limités, faisant corps avec elle. Les placards laissent entre eux des intervalles érythémateux et, par places, surtout dans la région rétro-commissurale, des érosions fissuraires allongées dans le sens antéro-postérieur, recouvertes d'un enduit pultacé. Les lésions opalines se prolongent en avant de la commissure, sur le versant muqueux des lèvres où elles s'estompent rapidement. Il n'y a pas d'érosion à ce niveau.

La langue présente, sur toute sa surface, mais surtout sur les bords et à la pointe, des zones franchement dépapillées, atrophiques, de couleur rosée normale. Par ailleurs, surtout au niveau du centre, les papilles ont leur apparence normale, un peu saburrales.

Cette stomatite est très douloureuse au contact de certains aliments (vinaigre, vin, oranges, etc...) et même de l'abaisse-langue. Le seul fait d'ouvrir la bouche fait souffrir la malade.

Quatre jours après l'arrêt du traitement, les lésions sont en voie de guérison ; la langue est nettement atrophique en certains endroits.

La malade n'a présenté aucune éruption cutanée.

Observation VII

(Observation aimablement communiquée par le Médecin-Chef du Sanatorium Grancher, à Cambo, et reproduite in extenso.)

Mme S..., 35 ans. La malade a été opérée à Paris, en 1936, de trois temps de thoraco-plastie d'indication pleurale, sur un pneumothorax perforé et préalablement drainé. Persistance d'une cavité pleurale résiduelle avec liquide purulent, bacillifère et de la fistule broncho-pleurale. Essais négatifs d'aspiration continue, en 1947, après essais de décapage de la cavité pleurale par un traitement prolongé à la créosote.

La malade entre à Grancher le 1er septembre 1948, dans le service de streptomycine.

Traitement à raison d'1 gr. par jour en deux injections intra-musculaires. Rien à signaler jusqu'à 30 gr. où apparaissent quelques vertiges peu intenses et qui ne durent pas.

Au 58e gramme, la malade, en même temps qu'un rhume, accuse un gonflement des gencives et de la muqueuse jugale. Le lendemain, apparition d'éléments éruptifs rouges sur l'intérieur de la bouche, y compris la langue. En même temps, gêne à la mastication et à la déglutition, mais supportable puisque la malade ne signale rien, et ce n'est que cinq ou six jours après le début des accidents, lorsqu'elle présente une douleur violente, empêchant toute alimentation, qu'elle le signale à son infirmière. Nous la voyons à ce moment. Elle est méconnaissable, le faciès bouffi, avec œdème très important des lèvres et des paupières, qui sont le siège d'une éruption eczématiforme, prurigineuse, à type desquamant.

L'examen de la cavité buccale montre des lésions importantes : exulcérations étendues, confluentes sur les gencives et la muqueuse jugale, les bords et la face inférieure de la langue, qui est uniformément rouge, les piliers du voile, surtout à gauche. Un élément à type d'aphte, au niveau de la joue droite. On note la présence de ganglions cervicaux, surtout marqués à gauche.

Au niveau du thorax et surtout de la nuque, quelques plaques prurigineuses, ressemblant à des dartres.

La température qui est habituellement normale, monte à 38° le soir.

Pensant qu'il s'agit d'un accident du à la streptomycine, les injections sont arrêtées. Aussitôt, l'amélioration est évidente et, en trois jours, tout est rentré dans l'ordre. Les éléments muqueux se cicatrisent, les lésions cutanées desquament, le prurit disparaît, la température redevient normale.

Après quelques jours d'arrêt, on essaie de reprendre le traitement à 0 gr. 25. Quelques minutes après la première injection, pratiquée le soir, sensations de brûlures et de picotement des lèvres, et de l'intérieur de la bouche ; mais cette fois-ci, fait nouveau, la malade accuse une sensation de gonflement de la gorge, avec gêne respiratoire qui empêche tout sommeil. Ces malaises durent quelques heures, s'atténuent, et elle peut s'endormir. Au réveil, il ne persiste plus qu'un œdème de la face, avec gonflement des paupières qui sont rouges, prurigineuses et desquament. On ne fait naturellement pas de nouvelle injection.

Un examen du sang montre un nombre de globules normal.

Nous essayons de désensibiliser la malade par une injection d'hyposulfite de magnésie suivie d'auto-hémothérapie. Ceci calme

très bien le prurit et fait disparaître les malaises. Mais une nouvelle injection de streptomycine à 0 gr. 25 est suivie des mêmes incidents. Arrêt de l'antibiotique pendant six jours, au cours desquels on fait un traitement désensibilisant.

Une reprise de streptomycine à dose encore plus faible (0 gr. 125) ramène encore une fois les mêmes accidents. C'est alors que nous faisons appel au Néo-Antergan à raison de deux comprimés à chaque repas, tout en continuant l'antibiotique à 0 gr. 125 deux fois par jour. Tout d'abord, les injections sont suivies d'une petite sensation de picotements des lèvres et d'un peu de rougeur des paupières, mais peu importante. Au bout de quelques jours, on peut passer à deux injections de 0 gr. 25 par jour de médicament, sans que les accidents augmentent, et actuellement, trois semaines après la reprise du traitement, la tolérance est à peu près normale, en continuant régulièrement l'anti-histaminique.

OBSERVATIONS AMÉRICAINES

Observation I

(H. Beham, H. Perr, *Journal of the American Medical Association.*)

L... (D.), homme de 55 ans, est admis à l'hôpital Montefiore, le 21 avril 1947. Le diagnostic de tuberculose pulmonaire est posé.

Il convient de signaler que le malade est diabétique et qu'il présente une hémiparésie gauche depuis trois ans. Dans ses antécédents on ne signale ni asthme, ni rhume des foins, ni urticaire.

Aucun de ses proches parents ne présente de manifestation allergique.

Le repos au lit est prescrit jusqu'au 22 juillet 1947, date à laquelle on pratique un traitement par la streptomycine. On en administre au malade 1 gr. par jour à raison de 166 mgr. toutes les quatre heures. Cette dose quotidienne de 1 gr. est maintenue jusqu'au 26 août, date à laquelle elle est portée à 2 gr. par jour.

Le 28 août, un érythème généralisé et un rash légèrement papuleux se développent, et ce, plus spécialement sur le dos et l'abdomen.

Le 29 août, le malade se plaint de douleurs buccales et laryngées, d'ailleurs intensifiées par la déglutition. A ce moment, on pouvait observer quelques vésicules jaunâtres sur la muqueuse jugale, autour des piliers antérieurs des amygdales et sur la face interne des lèvres.

Au premier abord, on ne pensait pas que ces stomatites aphteuses étaient spécifiques, aussi des bains de bouche salins chauds furent prescrits. Malgré cette médication, les vésicules s'érodèrent et se couvrirent d'une membrane rugueuse, nécrotique, de couleur grise.

Les prélèvements pratiqués et les cultures révèlent la présence de quelques bacilles fusiformes et de quelques spirochètes, mais tout de même en nombre insuffisant pour permettre un diagnostic d'angine de Vincent.

La présence de 10 % d'éosinophiles à la date du 29 août indique la possibilité d'une stomatite allergique.

Le Docteur Harry KEIL, dermatologiste, alors consulté, décrit les lésions comme suit :

« Pratiquement, toute la muqueuse buccale, la portion muqueuse des lèvres, la surface de la langue, le pilier droit de l'amygdale et une partie du pharynx, étaient le siège d'une stomatite érosive diffuse. Les bords de quelques-unes de ces lésions présentaient une membrane blanchâtre, mais on ne pouvait mettre de bulle en évidence.

Le traitement par la streptomycine est interrompu le 4 septembre et une régression rapide des lésions est observée. En deux jours, l'érythème a régressé et au bout de cinq jours on peut observer les derniers vestiges de la stomatite. A ce moment-là, la dermatite a fait place à une légère desquamation du dos et des membres inférieurs et à une desquamation lamellaire des mains.

Le traitement par la streptomycine est repris le 13 septembre et après cinq doses (166 mgr. toutes les quatre heures), réapparaît une stomatite de même caractère que la première. En dépit de l'arrêt du traitement, il fallut attendre quinze jours pour voir disparaître totalement ces altérations buccales.

Le 18 septembre, le dermatologiste affirmait que la disparition de l'éruption à la suite de l'arrêt du premier traitement et la réapparition de la stomatite lors du deuxième traitement par la streptomycine étaient la preuve que la stomatite était bien due à ce produit.

Observation II

(H. Beham, H. Perr, *Journal of the American Medical Association.*)

R... (D.), 47 ans, homme de race blanche, est admis à l'hôpital Montefiore, le 8 avril 1946. Il est dirigé sur le service d'orthopédie pour tuberculose vertébrale.

Son passé médical ne révèle ni affection pulmonaire, ni asthme, ni rhume des foins, ni urticaire.

Son père est asthmatique depuis trente ans, pour des raisons inconnues.

Le malade présente un abcès tuberculeux.

Le 27 avril, le malade est placé dans une gouttière. Les résultats obtenus n'étant pas satisfaisants, l'opération de Hibbs est pratiquée le 10 mai.

Le 11 août, apparaissent les premiers symptômes de tuberculose pulmonaire.

En mars 1947, se déclare une épididymite tuberculeuse. Le 17 mai, rupture externe de cette épididymite.

Le 13 juin, on prescrit au malade 1 gr. de streptomycine par jour, en six doses égales.

Le 18 septembre, le malade se plaint d'une sensation de tension douloureuse des lèvres, de la bouche et de la gorge, avec quelques difficultés pour avaler.

A l'examen, le malade présentait un léger œdème de la muqueuse buccale. En deux jours, se développait une éruption aphteuse semblable à celle décrite dans le premier cas.

La stomatite étant suspectée d'être d'origine médicamenteuse, le traitement par la streptomycine est interrompu le 23 septembre.

Le dermatologiste confirme la ressemblance avec le premier cas.

Une culture faite à la suite d'un prélèvement pratiqué sur une érosion, montre la présence de staphylocoques albus, de streptocoques non hémolytiques.

Les lésions ont complètement disparu le 3 octobre.

La streptomycine est à nouveau administrée le 6 octobre et l'on note une apparition immédiate de démangeaisons et d'une sensation de tension douloureuse de la bouche. Au bout de trois heures, un léger œdème de la muqueuse buccale était évident, et au bout de

vingt-quatre heures, des lésions semblables à celles précédemment décrites s'étaient développées.

Observation III

(H. Beham et H. Perr, *Journal of the American Medical Association.*)

S... (S.), 50 ans, homme de race blanche, est transféré de l'hôpital Lebanon à l'hôpital Montefiore, le 11 septembre 1947.

Dans ses antécédents, on signale une pleurésie droite en 1937.

En janvier 1947, on découvre des bacilles tuberculeux dans ses crachats.

Le 2 juillet, le malade est admis à l'hôpital Lebanon.

Le 25 juillet, on administre au malade 2 gr. de streptomycine pour son affection pulmonaire ; par la suite, on maintient le malade à la dose quotidienne de 2 gr.

Il ne présente aucune réaction fâcheuse jusqu'au 4 septembre. A ce moment, une dermatite et une stomatite douloureuse se déclarent.

Le traitement par la streptomycine est maintenu jusqu'à l'admission du malade à l'hôpital Montefiore.

L'examen révèle un rash érythémateux, diffus, avec de petites papules punctiformes, rougeâtres.

Le malade présente plusieurs petites vésicules jaunâtres dans la bouche, avec prédominance sur la face interne des joues et le bord muqueux de la lèvre inférieure. Le traitement par la streptomycine est alors suspendu et les lésions disparaissent en une semaine environ.

Le 17 septembre, 333 mgr. de streptomycine sont administrés au malade par voie intra-musculaire. Le prurit apparaît immédiatement. On donne alors au malade 50 mgs. de pyribenzamine, ce qui provoque la diminution des symptômes. Par la suite, on administre au malade une dose similaire de streptomycine et, quatre heures plus tard, se déclare un érythème généralisé, accompagné d'un léger frisson et suivi d'une élévation de température. Alors se développent des lésions buccales, semblables à celles décrites dans les deux premiers cas.

Après l'arrêt du traitement, nous notons une régression graduelle de la stomatite.

Commentaire sur ces trois observations

Les données concernant ces observations sont résumées dans le tableau suivant :

	Cas I	*Cas II*	*Cas III*
Dosage en grs par jour	1 et 2	1	2
Doses totales en grs	39	94	84
Date de début du traitement	7-22-47	6-15-47	7-25-47
Date d'apparition des stomatites ...	8-28-47	9-18-47	9-4-47
Durée de la stomatite en jours	14	15	13
Eosinophilie (pourcentage).....	10	6	8

Le tableau clinique des trois cas présentés est identique. Les stomatites érosives, membraneuses et douloureuses recouvrent la totalité de la muqueuse buccale, aussi bien que la surface de la langue.

A part une légère éruption cutanée signalée dans deux cas, il n'y avait pas d'association d'autres symptômes toxiques.

Quand les lésions buccales furent signalées et quand l'examen bactériologique eût révélé qu'il n'y avait pas d'agent pathogénique significatif, la possibilité de stomatite due à la streptomycine s'imposa.

Le traitement par ce produit, une fois interrompu, les lésions disparurent au bout de deux semaines. Mais l'étiologie ne parut certaine que lorsque la reprise du traitement eut causé une rapide réapparition des lésions.

Cette stomatite apparaît comme une réaction plutôt tardive, mais il n'est pas possible d'établir une corrélation entre les lésions et des facteurs tels que la dose quotidienne, la quantité totale de streptomycine administrée ou la durée du traitement.

En résumé. — Trois cas de stomatites érosives membraneuses, graves sont présentés. Ces stomatites apparaissent pendant le traitement par la streptomycine, institué pour des tuberculoses pulmonaires et extra-pulmonaires.

Ces lésions guérissent rapidement après l'arrêt du traitement.

Le fait que ces lésions réapparaissent rapidement après la reprise du traitement par la streptomycine, indique que ces stomatites sont bien causées par cet antibiotique.

ÉTUDE CLINIQUE

Les lésions buccales dues à la streptomycothérapie que nous avons pu observer, surviennent un certain temps après le début du traitement, alors que la dose totale de produit administrée est déjà importante.

Elles apparaissent lors du traitement des tuberculoses, aussi bien pulmonaires qu'extra-pulmonaires.

D'autre part, dans cinq cas relatés sur dix, elles se renouvellent avec la reprise du traitement.

Assez souvent, elles font suite ou coexistent avec des accidents cutanés, des vertiges ou des vomissements.

La lésion buccale est, en général, précédée d'une sensation de brûlures ou de picotements dans la bouche. A ce moment-là, l'alimentation n'est encore guère gênée.

A ce signe subjectif, fait suite le premier signe objectif qui est un érythème généralisé de la muqueuse buccale. Les joues, la langue, la région amygdalienne, les gencives sont œdématiées et rouges. Il semble toutefois que ces lésions prédominent dans la région jugale. La gêne de l'alimentation augmente alors sérieusement.

A la suite de cette stomatite érythémateuse généralisée, apparaissent des placards opalins, jaunâtres ou grisâtres, suivant les cas. Ces placards, de taille assez réduite au début, sont séparés les uns des autres et généralement bien limités. Par la suite, ils viennent « au contact », surtout dans la région jugale. A ce stade de l'évolution, la stomatite commence à faire penser à du lichen plan. D'ailleurs, deux biopsies nous ont prouvé qu'il s'agissait de lésions à type de lichen plan vrai, tout au moins dans certains cas.

A cette stomatite laiteuse, fait suite une stomatite érosive. Ces érosions sont surtout marquées sur la muqueuse jugale. Elles sont étendues dans le sens antéro-postérieur de la bouche. Elles débutent en avant, dans la région rétro-commissurale, puis elles s'étendent horizontalement, jusqu'au niveau des grosses molaires. Ces érosions font face à l'interligne dentaire. Elles semblent d'ailleurs présenter une plus grande intensité dans la région jugale postérieure qui est particulièrement traumatisée par les molaires lors de la mastication. La stomatite est donc, à ce moment-là, caractérisée par des placards laiteux avec des érosions plus ou moins importantes. Ce tableau fait encore penser à une forme érosive de lichen plan. A ce degré d'évolution, la stomatite gêne considérablement l'alimentation. Cette seule gêne, en dehors de la gravité de la stomatite, nécessiterait l'arrêt impératif de la streptomycine.

Cette stomatite semble évoluer rapidement lorsque le traitement par la streptomycine est maintenu malgré l'apparition des premiers symptômes.

La guérison, après l'arrêt du traitement, se fait graduellement et dans un délai variable. Cependant, dans l'observation IV, la malade présente, deux mois après l'arrêt du traitement, deux bandes atrophiques sur la langue ; et à ce signe objectif vient s'ajouter un signe subjectif, en ce sens que la malade souffre encore lorsqu'elle mange des plats épicés et surtout vinaigrés. D'ailleurs, la langue reste atrophique, dépapillée, aux endroits anciennement touchés par les lésions.

Comme nous l'avons dit au début de ce tableau clinique, dans certaines de nos observations, les malades présentaient en même temps ou avant la stomatite, des phénomènes d'intolérance à la streptomycine. Ainsi, pour la malade de l'observation I, la streptomycine a provoqué, quelques jours avant l'apparition de la stomatite, des lésions cutanées rappelant le lupus érythémateux. La deuxième malade, elle, a ressenti quelques vertiges. Dans tous les autres cas, sauf dans 3 cas, les malades ont eu une éruption cutanée, ainsi que des vertiges et des vomissements.

Ce tableau clinique des stomatites dues à la streptomycine, est semblable à celui des stomatites auriques.

La stomatite aurique passe, elle aussi, par un premier stade subjectif pour ensuite évoluer en trois temps. Les stomatites auriques sont aussi à type histologique de lichen plan.

En résumé. — Les stomatites dues à la streptomycine passent par cinq stades :

1° *Période des signes subjectifs.* — Un temps variable après le début du traitement, le malade ressent des picotements et une légère brûlure dans la bouche. A ceci viennent s'ajouter parfois certaines sensations de dégoût pour certains aliments.

2° *Stade de stomatite érythémateuse.* — L'érythème généralisé se double d'un œdème des muqueuses buccales, tant jugale que linguale et labiale.

3° *Stade de stomatite laiteuse.* — Des placards opalins font leur apparition.

4° *Stade de stomatite laiteuse et érosive.* — Sur ces placards laiteux se développent des érosions.

5° *Stade d'évolution terminale* :

— Si le traitement est continué, la stomatite présente une intensité telle que, pour un esprit non averti, il ne viendrait plus à l'idée de penser à un lichen plan médicamenteux car les lésions érosives deviennent grisâtres, pseudo-membraneuses, d'allure presque sphacèlique.

— Lorsque le traitement est interrompu, la stomatite régresse assez vite. Toutefois, les muqueuses peuvent conserver un aspect atrophique particulièrement net au niveau de la langue, du fait des surfaces dépapillées de cet organe.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

OBSERVATION II. — *Résultat de la biopsie pratiquée le* 19 *août* 1948 :

Couche granuleuse inégale, suivant la région de la coupe.

Légère hyperacanthose, avec augmentation de volume des bourgeons interpapillaires.

Les papilles ont une tendance nette à prendre l'aspect en coupole.

La basale est parfois dissociée par un œdème léger et traversée par des cellules en exocytose du type lymphocytes.

Infiltration moyenne du derme papillaire, avec limitation nette en profondeur, au niveau du derme moyen.

En résumé : Lichen plan buccal.

OBSERVATION IV. — *Résultat de la biopsie pratiquée le* 18 *septembre* 1948 :

Muqueuse dont la limite est formée par un enduit lamelleux, sans parakératose.

La granuleuse est épaissie en quelques points et manque par ailleurs.

Le corps muqueux est épais (hyperacanthose nette).

Papilles très élargies en dôme, si bien que par places les bourgeons interpapillaires manquent, ou sont devenus filiformes, inclinés à 45° sur la surface de la coupe. Par places, la basale est dissociée par un léger œdème venant du bord papillaire.

Infiltration de lymphocytes, de quelques mononucléaires dans le derme papillaire et le derme moyen, et nettement limitée à ce dernier. Le derme profond n'est guère modifié d'aspect.

Très nombreux vaisseaux dilatés, vides de sang, dans toute l'épaisseur du derme.

En résumé : Aspect classique de lichen plan.

L'examen histologique montre donc un épaississement épithélial, l'apparition d'un *stratum granulosum*, des papilles très dilatées, ayant tendance à prendre l'aspect en coupoles ou en dômes, et un infiltrat cellulaire limité en profondeur, au niveau du derme moyen.

ÉTIOLOGIE

A. — Causes prédisposantes

1° *L'âge.* — L'âge semble n'avoir aucune influence.

2° *Sexe.* — Les stomatites s'observent autant chez les hommes que chez les femmes.

3° *Etat de la denture.* — Dans la plupart des cas, la denture est en bon état.

4° *Nature de la maladie traitée.* — Ces accidents surviennent aussi bien lors du traitement des tuberculoses pulmonaires que des tuberculoses extra-pulmonaires.

5° *Antécédents.* — Les malades n'ont présenté, dans leurs antécédents, aucune maladie digne d'arrêter notre attention. En particulier, ils n'ont présenté aucun accident d'allergie tel que de l'asthme, du rhume des foins ou de l'urticaire.

B. — Cause déterminante

C'est évidemment la streptomycine. Le fait que ces accidents réapparaissent rapidement après la reprise du traitement par la streptomycine, indique bien que ces stomatites sont causées par ce produit.

PATHOGÉNIE

Comme nous l'avons dit au début de notre travail, la pathogénie de ces stomatites n'est pas encore élucidée.

Aussi, nous nous contenterons d'exposer quelques théories possibles déjà envisagées :

1° *Rôle de l'intoxication.* — Il convient de signaler que les accidents dus à la streptomycine sont plus fréquents lors des traitements prolongés à doses fortes (1 à 3 gr. par jour).

Ainsi, les Américains ont affirmé les faits suivants au sujet des troubles neurologiques liés à la streptomycothérapie : pour 1 gr. par jour pendant dix jours, la fréquence de ces troubles est de moins de 5 %. Pour 1 gr. par jour pendant cent vingt jours, elle est de 25 %. Pour 2 gr. par jour pendant cent vingt jours, elle est de 96 %.

Ces stomatites apparaissent bien comme une réaction plutôt tardive, mais il n'est pas possible d'établir une corrélation entre les lésions et des facteurs tels que la dose quotidienne, la dose totale de streptomycine administrée, ou la durée du traitement.

2° *Rôle du Biotropisme.* — Comme pour les stomatites chimiothérapiques, la streptomycine serait peut-être susceptible d'agir par biotropisme.

Ce n'est pas un biotropisme direct car les lésions ne sont pas liées au germe de la maladie initiale et nous ne sommes pas en présence de lésions préexistantes.

Quant au biotropisme indirect, il pourrait intervenir pour réveiller des lésions latentes. Ce biotropisme semblerait pouvoir expliquer le lichen plan vrai.

Les Américains affirment que l'examen bactériologique prouve qu'il n'y a pas d'agent pathogénique significatif.

3° *Rôle de la sensibilisation.* — L'élévation relative de l'éosinophilie sanguine dans plusieurs cas, pourrait faire penser à des réactions de sensibilisation. C'est là une hypothèse acceptable mais non encore prouvée.

La première apparition de lésions, plusieurs jours après le début du traitement, semblerait indiquer qu'un certain temps est nécessaire pour que la sensibilisation se constitue. La réapparition rapide de phénomènes subjectifs et objectifs, lors de la reprise du traitement par la streptomycine, vient encore à l'appui de cette hypothèse.

Certains auteurs américains sont d'avis que ces accidents sont bien des manifestations de l'hypersensibilité au médicament.

Le fait que des thérapeutiques de désensibilisation, appliquées dans deux de nos cas, n'aient amené aucune régression des lésions buccales, n'infirme pas cette théorie.

CONCLUSIONS

I. — Les stomatites dues à la streptomycine constituent une découverte assez récente. Elles sont relativement rares en comparaison des autres accidents provoqués par cet antibiotique.

Assez souvent, elles sont associées ou ultérieures à des éruptions cutanées, à des vertiges, à des vomissements. Mais elles ne se déclarent pas chaque fois que ces accidents surviennent.

II. — Du point de vue clinique, elles sont semblables aux stomatites auriques. Comme ces dernières, cliniquement, elles constituent un lichen plan érosif et histologiquement, tout au moins dans les cas que nous avons pu contrôler par la biopsie, elles présentent la structure microscopique d'un lichen plan vrai.

De même que les stomatites auriques, elles passent par divers stades : période des phénomènes subjectifs, période des lésions laiteuses, période des lésions laiteuses érosives, parfois, si la thérapeutique est poursuivie, période des grands accidents ulcéreux et d'allure sphacélique ; enfin, à la suite de l'arrêt du traitement, période de régression progressive des accidents avec, dans certains cas, atrophie cicatricielle.

III. — Au point de vue pathogénique, pour les stomatites de la streptomycothérapie comme pour les accidents de la chimiothérapie, on peut invoquer le rôle du médicament lui-même, l'action des microbes ou l'influence du terrain.

Dans le cas particulier de ces stomatites, peut-être s'agit-il plutôt d'accidents de sensibilisation.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

Vu :
pour le Doyen : l'Assesseur,
L. CHELLE.

Vu :
Le Président du Jury,
X.-J. DUBECQ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER.

Bordeaux, le 31 Mars 1949.

Le Recteur,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

AUTEURS FRANÇAIS

DECHAUME. — *Précis de stomatologie*, p. 23 et 49 (Masson, édit., Paris, 1944).

LAMBERT. — « Lésions buccales au cours du traitement par la streptycine » *(Presse Médic.*, n° 72, 11 décembre 1948*)* ; *Information Dentaire*, 23 janvier 1949.

LE COULANT, L'EPÉE et TEXIER. — « Stomatites laiteuses et érosives à type histologique de lichen plan, provoquées par la streptomycine » (*Société Française de Dermatol. et Syphil.*, séance du 4 novembre 1948).

— « Un cas de stomatite et de pigmentation du visage, au cours de la streptomycothérapie » (à paraître à la *Société Française de Dermatol. et Syphiligraphie*).

SERGENT. — *Stomatites auriques* (thèse, Bordeaux, 22 novembre 1933).

TURPIN (H.) et CHASSAGNE (P.). — *Encyclopédie médico-chirurgicale. Thérapeutique*, fasc. 25.007.

AUTEURS ÉTRANGERS

FELDMAN (W.), CORWIN-HINSHAW (H.). — *British Medical Journ. London*, Saturday, January 17, 1948.

FELDMAN (W.), CORWIN-HINSHAW (H.) et PFUETZE (Carl H.). — *J. A. M. A.*, 30 novemb. 1946, p. 781.

KRAMER (J. G.). — *The Ohio State Medical Journ.*, avril 1948, p. 376.

CORWIN-HINSHAW (H.). — *J. A. M. A.*, 8 novemb. 1947, p. 638.

BEHAM (H.) et PERR (H.). — « Trois cas de stomatites dues à la streptomycothérapie » (*J. A. M. A.*, 16 octob. 1948, p. 495-496).

STREPTOMYCIN-THERAPY. — *Professionnal service department E. R.*, Squibb and Sons, 2e édition.

Impr. R. SAMIE, 21-23, rue Teulère - Bordeaux - Dépôt légal N°. 15.238, 2me trim.